



TITLE:

骨髄内移植腫瘍 (WALKER CARCINOSARCOMA) に及ぼす抗癌 剤の影響に関する実験的研究

AUTHOR(S):

池田, 一郎

CITATION:

池田, 一郎. 骨髄内移植腫瘍 (WALKER CARCINOSARCOMA) に及ぼす抗癌剤の影響に関する実験的研究. 日本外科宝函 1963, 32(2): 211-233

ISSUE DATE:

1963-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/205515>

RIGHT:

骨髓内移植腫瘍 (WALKER CARCINOSARCOMA) に及ぼす抗癌剤の影響に関する実験的研究

京都大学医学部整形外科科学教室 (指導: 近藤鋭矢教授)

池 田 一 郎

(原稿受付 昭和38年2月1日)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE INFLUENCE OF ANTICANCEROUS AGENTS ON THE TUMORS TRANSPLANTED INTO BONE MARROW (WALKER CARCINOSARCOMA)

by

ICHIRO IKEDA

From the Department of Orthopaedic Surgery, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. EISHI KONDO)

Although the therapy of malignant osteogenic sarcoma is clinically regarded to be very difficult, there has been only a little research reported in this field, and the effect of anticancerous agents has remained unclarified. One of the reasons is the difficulty of developing experimental bone tumors.

The author was able to implant WALKER carcinosarcoma into the tibial bone marrow of the rat, and produce a bone tumor graft which resembled human osteogenic sarcoma and which seemed to fulfill the various requirements of an experimental tumor.

The nature of this bone tumor and its behavior under anticancer therapy were observed roentgenographically, histologically and macroscopically.

1. This experimental bone tumor had a 73.3% successful transplantation rate, 24.3 days mean survival time, and 68%, 48% and 3% metastasis to the lung, lymph nodes and kidney, respectively, and was undetectable in the other organs. Metastasis to the lung seems to be induced by the embolism of tumor cells which are carried there by the blood stream just after transplantation, and which continue to be spread gradually via the blood as the local tumor expands. It is very similar to human osteogenic sarcoma in that it promotes formation of trabeculum and cortex in the transplanted area, and a marked spicule-like osteogenesis, and that some of the tumor cells appear in the newly-formed bone with shapes of atypical osteocytes and osteoblasts.

2. This experimental bone tumor is quite sensitive to anticancerous agents, specifically clasmotosis of tumor cells, and the occurrence of giant cells with the pyknosis and clasmotosis of the nucleus, and swollen cytoplasm. These changes are not detectable in the control group. So there is hope for the chemotherapy of human malignant osteogenic sarcoma, showing the prolongation of life after the so-called middle stage (the stage when changes in the bone become visible roentgenographically).

* 本論文の一部は第92回近畿外科学会に於いて発表した。本論文の要旨は第36回日本整形外科学会総会に於いて発表の予定。

The application of anticancerous agents lowers the rate of lung metastasis to 20 ~ 40% of the control group, but the local tumor is reduced only in the few cases in which the periods of life is prolonged.

The peripheral blood in the last stage shows anemia (less than three million erythrocytes) and leucocytosis (more than 50,000 white blood cells) in the control group, while in the group receiving anticancerous agents erythrocytes are kept nearly in the normal range with only a slight decrease and leucocytes fluctuate a little with a temporary decrease.

It seems likely that the mode of application of the anticancerous agents has something to do with their side effects, since intermittent application is more effective than continuous. The fact that intermittent use of two agents together results in marked prolongation of life and has an inhibitory effect on lung metastasis suggests that this method may be more usefull if the selection of anticancerous agenst and the mode of combination are taken into consideration.

Local injection into the bone tumor is believed to drive the tumor cells into the blood, thus increasing the formation of lung metastasis. Therefore, the injection of anticancerous agents directly into the bone marrow should be avoided in cases of bone tumor.

目 次

第1章 緒 言	(2) 中期投与群
第2章 実験材料と実験方法	(b) 大量投与
第1節 実験材料	第2項 骨髓内投与
第2節 実験方法	第3項 腹腔内投与
第1項 骨髓内移植手技	第4項 小 括
第2項 抗癌剤投与実験	第4節 局所のレ線学的検索
第3項 検 索 法	第5節 組織学的検索
第3章 実験成績	第1項 局所の組織学的変化
第1節 骨髓内移植実験	第2項 末梢血液像の変化
第1項 移 植 率	第3項 肺及びリンパ節転移について
第2項 実験的移植骨腫瘍の概括	第4項 小 括
第3項 小 括	第4章 総括並びに考按
第2節 抗癌剤投与量の決定	1. 実験的移植骨腫瘍について
第3節 抗癌剤投与による移植骨腫瘍の態度	2. 抗癌剤に対する態度について
第1項 静脈内投与	第5章 結 語
(a) 有効量連続5日投与	文 献
(1) 初期投与群	

第1章 緒 言

悪性腫瘍の化学療法は、抗癌剤の進歩ならびにその使用理論の向上と相俟つて、積極的に外科的療法と併用され臨牀的に効果を挙げつつある。然しながら、悪

性骨肉腫の治療は臨牀的に極めて困難であるとされ、習慣的に外科的操作とレ線、(c) 照射療法および実験的化学療法の併用が繰返されているにすぎず、その予後は極めて悪い。しかもこの方面に関する基礎的研究は極めて少なく、実験的検討は急務を要するものと

考えられるが、特に抗癌剤のこれら悪性骨腫瘍に対する効果に就てはまだ不明の点が多い。ここに於いて著者は、抗癌剤の悪性骨肉腫に及ぼす影響について基礎的実験的研究を行なつたのでその概要を報告したいと考えた。

実験的骨腫瘍は、原発性、移植性に大別され、原発性骨腫瘍については藤浪の家鶏肉腫³¹⁾³²⁾、加藤の家鶏軟骨腫⁵⁾等があり、更に放射性同位元素(ベリリウム、ストロンチウム)発癌物質(メチルコラントレン等)の骨髄内注入による骨肉腫の発生が Dutra⁴⁹⁾、Jane⁵³⁾、大石¹⁾、堀江⁵²⁾等により相次いで発表された。移植骨腫瘍については、家鶏肉腫を用いての日下、加藤の大腿骨、翼骨内移植にはじまり、吉田肉腫の骨髄内移植実験が本城³⁵⁾、丹下²¹⁾等によつてなされ、その他高橋、河合等と数多くの報告がある。

然し之等は何れも移植腫瘍、および移植による被移植部或いは個体の変化についての研究であり、抗癌剤に対する影響についての検討が行われているものは少ない。

実験的悪性骨腫瘍の研究を行なわんとすれば多数の動物数を必要とし、且つその発育、悪性度が略々一定である事が望まれる為、原発性骨腫瘍よりも移植性骨腫瘍に頼らざるをえない。又種々の実験的操作を加える為には至少とも 1) 移植率が高く 2) 肺転移率が高いが他臓器への転移を来さず 3) レ線像、組織像および臨床経過が人間に於ける骨肉腫に可及的類似し 4) 自然治癒が少ない事を必要条件とする。このような条件を備えた実験的移植骨腫瘍を作成すべくラツテの腹水型、結節型の腫瘍(腹水肝癌、吉田肉腫、Walker tumor 256)について比較検討した結果、Walker carcinosarcoma のラツテ脛骨々髄内移植により得られた骨腫瘍が、現在の段階では最も上記諸条件を備えていると考えた。

而して、この実験的骨腫瘍の経時的变化を肉眼的、レ線学的ならびに組織学的に追求し骨肉腫の発育過程、肺転移形成の解明へと努力する一方、既存の抗癌剤を投与し、同じくレ線学的、組織学的変化及び局所腫瘍の消長全身反応を検討した。殊に人間の悪性骨肉腫は臨床上遭遇する場合、必ず相当の骨変化を伴っており、実験的骨腫瘍の場合この時期と比較できるのはレ線学的に骨変化の証明される中期以後に相当すると考えられる。従つてこの時期に於ける実験的骨腫瘍の抗癌剤に対する態度を中心として如何なる程度まで抗癌剤の効果が期待されるかを知る為には本実験を行なつ

たのである。

第2章 実験材料と実験方法

第1節 実験材料

使用した腫瘍は武田研究所に於いて累代移植された Walker carcinosarcoma 256であつて武田研究所の厚意によりその分与をうけ、本教室に於いて更に累代移植を続けているものであり、動物は岐阜系ラツテの体重70~80gの雄を用い、これに移植実験を行つた。

飼育には金網かごの中に2~3頭づつを1群として入れ、一定の固型飼料と水のみを投与した。

抗癌剤はアルキル化剤2種(ナイトロミン、テスパミン)、抗生剤2種(マイトマイシン C、トヨマイシン)を夫々生理的食塩水に溶解した上使用した。

第2節 実験方法

第1項 骨髄内移植手技

ラツテの腹壁に累代移植された腫瘍を移植した後10~14日目に剔出、中心壊死巣部及び周辺の線維性の部を除き細切る。之と生理的食塩水とを混合し、腫瘍細胞を可及的に破壊しない様注意しながらボツターのホモゲナイザーにてホモゲナイズし、1cm中にて 7×10^4 個の腫瘍細胞を含むような細胞浮遊液を作製した。次いでネンプタール腹腔内麻酔を施したラツテの右膝関節、脛骨々端を穿通して骨幹骨髄まで注射針を刺入し、作製した細胞浮遊液の0.05cc(約 $3 \sim 4 \times 10^6$ 個の腫瘍細胞を含む)を骨髄腔内に注入した。

以上の操作は無菌的に行ない、出血に備えて刺入部を軽く圧迫しておく。

細切した腫瘍塊の移植も試みたが、骨髄内移植時に於ける実験的骨腫瘍の発育は、移植細胞数及び移植部の骨皮質、骨髄の破壊の程度と関係するから、技術上、操作上の条件を同じくする為本報告に於ける全ての実験は細胞浮遊液移植に限定した。

尚対照実験として同様操作による生理的食塩水のための注入をも試みた。

第2項 抗癌剤投与実験

各実験は移植動物群を2群に分ち、1群は対照群、他群は抗癌剤投与群とした。各群はラツテ5頭宛とし各実験は時期を異にして繰返した。

抗癌剤投与の方法は尾静脈内投与を主としたが、その他、骨髄内及び腹腔内投与をも試みた。投与時期は初期(移植24時間後)、中期(移植7日後)の2群に分けた。

投与量は特に定めた有効量(後述)を用い、更に大

量投与群に於いては各薬剤の 1/2 LD₅₀ を選んだ。

第3項 検 索 法

上述の如き種々の異なつた操作を加えた各動物群について、生存率、体重、肺転移の検索を行ない、且つ所謂中期投与群に於いては更にレ線学的、組織学的検索と、局所腫瘍の大きさの検索を行ない、対照群並びに各群について抗癌剤の影響を比較検討した。

レ線学的検索には、機械は東芝製ポータブルRK-40型を用い、撮影距離70cm、電圧 70KVP、電流15~20 M.A、時間 5~10 秒で、“さくら×レイフィルムY”を用い増感紙は使用しなかつた。

組織学的検索には、Plank & Rychlo 法による迅速脱灰を行つた後、Zelloidin 包埋の上薄切片を作製し、Haematoxillin-Eosin 染色を施した。

肺の Imprints、骨髓 および 血液塗抹標本は Giemsa 又は May-Grünwald-giemsa 染色によつた。

レ線、組織学的変化は1週毎に、体重、局所腫瘍の大きさ、血液学的変化と、移植後1週目迄の骨髓内腫瘍細胞発育状況とは隔日に検査を行つた。

第3章 実 験 成 績

第1節 骨髓内移植実験

第1項 移 植 率

Table 1. に示す如く 移植代数は 現在迄に31代、実験に使用したラツテは 149 頭であるが、事故死、その他（逃走等）の無効実験を除外すれば有効実験ラツテ数は 115 頭である。本報告に於ける実験群は便宜的に次の3期に分け得る。

即ち第1~15代は、いわば骨髓内移植実験の創生期で、移植方法ならびに技術の確立期であるから麻酔死、浮遊液の皮下への漏出、その他の事故により移植率は可成りの動揺を示した。

第16~22代は所謂夏季実験であり、移植陽性例数と陰性例数とが相半ばしている。この群に於いては、移植腫瘍は一たん骨髓内に着床するが所謂 Regression をおこす率が比較的に多い事を示している。

第23~31代は秋に入つた事、又移植技術の向上した事から陰性群も極めて稀となり、Regression の率も低く、群によつては 100 %移植陽性となる場合も決して稀ではなくなつた。即ち、確実に移植腫瘍の“take”が行われ移植率は最高を示した。

全体を通じての移植率は 73.3%であり可成りの高率を示す。

移植率は
$$\frac{\text{(移植陽性例数)}}{\text{(移植陽性例数)} + \text{(移植陰性例数)}} \times 100(\%)$$
で表わした。

第2項 実験的移植骨腫瘍の概括

局所的には、移植後 3~5 日目頃より移植肢は触診上或いは肉眼的に認め得る腫瘍を形成してくる。この腫瘍は漸次増大してゆくが、移植後 2 週目を過ぎる頃よりその増大の程度は急速となり、移植後 3 週目に及ぶ頃には腫瘍は移植肢全体に亘るものもみられる (Fig. 5)。就中大きい場合は鶏卵大ともなり、表面皮膚は自壊し潰瘍を形成する場合もある。

之に反して動物個体は、移植 2 週目頃迄は体重は増加の傾向を示し活潑であるが、それ以後は体重も漸次減少すると共に活潑さを失ない肺転移又は他の合併症を併発し悪液質におち入り死亡する。

生存日数は可成りの幅を示し (Table 1, Fig. 1), 最低 13 日より最高 66 日を示すが、分布図では少数の例外を除き 20~25 日を中心としたまとまつた分布をなしてい

Fig. 1 実験的骨腫瘍の生存日数分布図

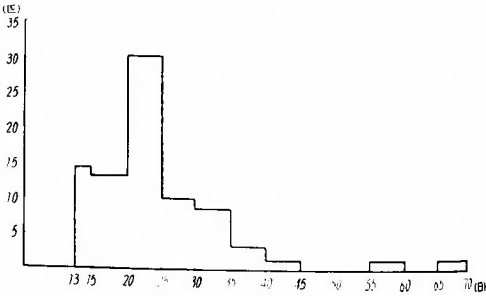


Table 1. 実験的骨腫瘍の生存日数と移植率

世 代	ラツテ数	無 効 実 験		有 効 実 験		移 植 率 (%)	生存日数 (最小~最大) (日)	平均生存日数 (日)
		事 故 死	そ の 他	移植陽性	移植陰性			
1~15	79	15	6	44	14	77.8	13~60	21.1
16~22	37	6	4	14	13	51.8	13~36	23.8
23~31	33	2	1	26	4	86.7	13~66	25.6
計	149	23	11	84	31	73.3	13~66	21.3

る。平均生存日数は24.3日である。

平均生存日数は $\frac{\text{生存日数}^{(46)}}{\text{ラツテ数}}$ (日) にて表わした。

この実験的骨腫瘍は後述のレ線学的、組織学的所見と臨床的所見より 考えて 便宜上次の 4 期に分類する。

初期：移植より略 7 日目迄。この時期は移植による局所腫瘍の発育と、移植直後血流により肺に達した腫瘍細胞の発育又は初期転移形成が起ると想像される時期である。臨床的には局所腫瘍が触知されるのみである。レ線学的には尚骨変化のない場合が多い。骨髄内に着床した腫瘍細胞は分裂増殖していく。

中期：移植後 1 週目より 2 週目頃まで。この時期には局所の腫瘍が続いて増大し肉眼的にも明らかに認められるようになり、レ線学的にも局所の骨変化像が明瞭で、骨皮質の肥厚と共に骨棘様形成が起る。組織学的に、腫瘍細胞は骨栄養孔より骨膜下に浸潤してくると共に骨皮質、骨梁の造成が盛んで、骨棘様骨新生も認める。肺転移を認めうる場合もある。貧血は末だ軽度であるが白血球は増多の傾向を示してくる。

最盛期：移植後 2 週目より 3 週目まで。この時期は腫瘍の発育はその速度を急速に増大し、他面体重の減少が目立つてくる。組織学的には腫瘍細胞と、多形性にとむ紡錘形、星状細胞にて充たされ、骨皮質の破壊は高度に認められるも他面骨新生も軽度乍ら存在する。レ線学的にも組織学的所見と平行して、骨破壊、吸収の像が著明であるが、一部異常石灰化の像も混在している。

末期：移植後略々 3 週目以後であり、局所腫瘍は更に増大し自潰するに反し、体重は減少の一途を辿りラツテは肺転移又は合併せる肺炎による呼吸困難で大部分死亡し、一部は失血、二次感染により悪液質に陥つて死亡する。

3 週目より以前に、又は以後に死亡する例は時間の長短はあるが略々如上の変化の過程を示す。

第 3 項 小 括

実験的骨腫瘍の移植率は夏季以外は良好であり、移植時期により 100% を示す時もあるが平均して 73.3 % であつた。生存日数も可成りの動揺を示したが平均 24.3 日であつた。腫瘍の大きさと体重とは移植後略々 2 週頃までは平行するが、それ以後は逆関係となり腫瘍は増大していくに反し体重は減少する。

第 2 節 抗癌剤投与量の決定

使用した抗癌剤の Walker carinosarcoma に対する

影響についての報告はあるが、抗癌剤の実験的骨腫瘍に対する報告はなく、従つて投与量に関する記載にも接していない。よつて該実験的骨腫瘍が抗癌剤に対してどの様な態度をとるか大まかな Screening を試みた (Table 2)。

抗癌剤投与方法は、移植後 7 日目より開始し、尾静脈内に 1 日 1 回、連続 5 日間投与した。投与量は各抗癌剤の 1/5 ~ 1/10 LD₅₀ の間で 3 段階に分つて投与した。

効果判定には変化にとむ生存日数の代りに移植後 3 週目に屠殺、局所腫瘍の重量差で比較検討した¹⁶⁾。

局所腫瘍の重量は、腫瘍肢と健肢とを大腿の同一高位に於いて同一方法にて切斷、その切斷肢の重量差をもつて便宜的に表わした。腫瘍重量は抗癌剤投与量の多い程軽いという結果が得られたが、抗癌剤投与群の局所腫瘍重量が対照群のそれより毎常軽いという事はなく、むしろ重い場合もあつた。この傾向は抗癌剤投与群に認められた。概してアルキル化剤投与群は抗癌剤投与群に比して腫瘍発育を抑制したとみられる場合が多い。之等のことを数量的に表明する為、各群に於ける重量の平均値をとり、腫瘍発育抑制率として

$$\frac{(\text{対照群平均腫瘍重量}) - (\text{抗癌剤投与群平均腫瘍重量})}{(\text{対照群平均腫瘍重量})} \times 100(\%)$$

を用いた。抑制率は略々投与量に比例して増減した。

この抑制率の最大の数値に相当した抗癌剤の“量”を使用することとし、之を仮にこの実験に於ける“有効量”と命名した。テストミン 150γ/rat、ナイロミン 1000γ/rat、トヨマイシン 10γ/rat、マイトマイシン C 50γ/rat を得た。

この有効量以外に大量投与療法として、ナイトロミン、トヨマイシンの 1/2 LD₅₀ をえらんだ。

尚この実験に於いて、剖検 3 週目以内に於いて死亡した 19 頭は除外して考えた。

第 3 節 抗癌剤投与実験

抗癌剤投与は前述の如く尾静脈内投与を主として行ない、他に骨髄内、腹腔内投与を行なつた。投与時期は各群にて示す如く、初期と中期に分け、投与回数は大量 (1/2 LD₅₀) 投与の場合は 1 回のみ、有効量は各抗癌剤の 1/5 LD₅₀ に近い値を示したので 5 回投与に制限した。

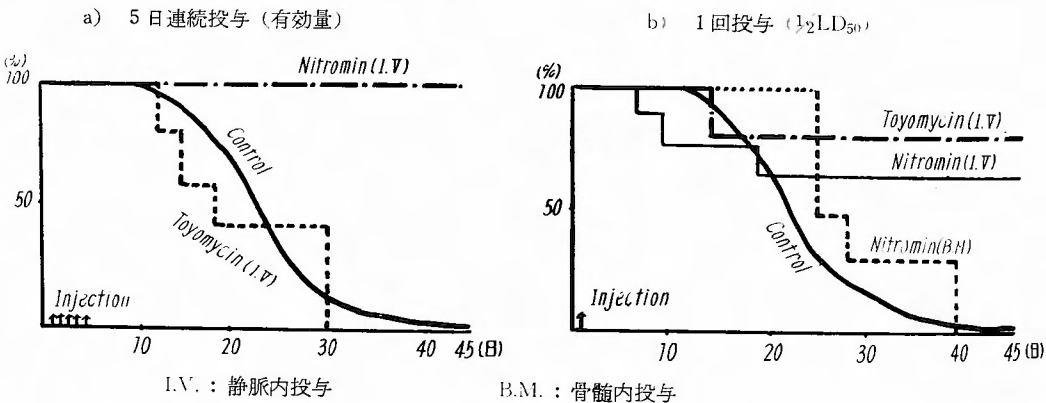
第 1 項 静脈内投与

(a) 有効量連続 5 日投与

Table. 2. Screening

薬 剤	投 与 量 (γ /rat)	ラ ッ テ 数	平均腫瘍重量 (移植3週後) (g)	腫瘍重量の幅 (g)	腫 瘍 抑 制 率 (%)	
Mitomycin C	70	13	3.1	0.5~17	79	
	50	13	2.1	0.5~10	86	○
	30	10	12.9	1.0~48	12	
Toyomycin	10	13	3.3	1.0~ 5	77	○
	5	13	10.6	0.5~30	27	
	2	10	12.5	1.0~45	14	
Nitromin	1000	10	0.7	0.5~1.5	95	○
	500	10	1.8	0.5~ 7	88	
	250	10	5.0	0.5~25	66	
Tespamin	150	10	1.0	0.5~ 2	93	○
	100	10	1.6	0.5~ 3	89	
	50	5	1.3	1.0~2.7	91	
対 照		10	14.6	2.5~26		

Fig. 2 初期治療群における生存率



1) 初期投与群

悪性腫瘍の外科的操作は、流血中の腫瘍細胞の増加と従つて肺転移率の増加を来すと云われており⁴⁷⁾⁶¹⁾この状態は、移植初期に於ける小悪性腫瘍病巣又は loose cancer cell の状態と同様と考えられる。従つて抗癌剤の初期投与は外科的療法との併用療法と略同意義的と考えられる。

移植後24時間目より注射を開始し、ナイトロミンとトヨマイシンの2群について検索した。(Fig. 2, a)。

トヨマイシン投与群はほとんど対照群の生存率と大差なく、体重増加は著明でなかつたが局所腫瘍の発育は旺盛であつた。肺転移率も40%に認められた。之に反してナイトロミンは驚くべき程の効果を示し1例の死亡例もなく、移植後45日目に屠殺剖検したが、肉眼的に肺転移巣の形成は認めず、局所も肉眼的に骨髄、骨皮質の肥厚はなく赤色骨髄であつた。体重増加も順調であつた。

2) 中期投与群

所謂中期は局所腫瘍の存在と、レ線学的に骨破壊の像を認める時期で臨床に遭遇する人間の骨肉腫と類似していると考えられる。従つてこの時期よりの抗癌剤投与は興味深いと思われる。移植後1週目より注射を開始した。使用抗癌剤は4種類全てである。使用動物数は対照以外は83頭であつた。

ナイトロミン投与群は40%, テスパミン, マイトマイシンC 投与群は30%が60日以上生存し得た (Fig. 3). 50%生存日数 (50% survivors; 各実験群中半数の動物が生存した平均日数)はナイトロミン40日, テスパミン30日, マイトマイシンC28日, トヨマイシン26日であり対照群の21日に比しいずれも延命効果を示していた。之を更に詳細に検討すると次の通りである。

●体重について: (Fig. 4)

抗癌剤投与群に共通した事は、抗癌剤投与により体重は減少し、少くとも増加はあまり認められない。こ

Fig. 3 中期治療群における生存率
(各種抗癌剤有効量の連続5日投与)

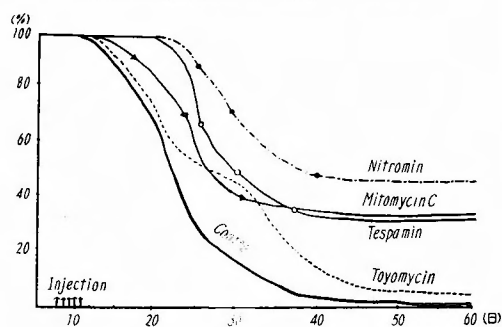
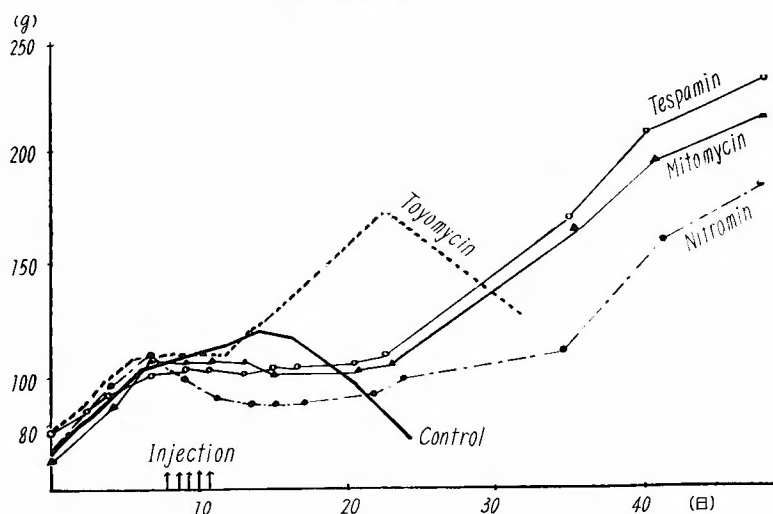


Fig. 4 抗癌剤投与による体重変化



の傾向は抗癌剤投与の翌日より発現し、ナイトロミンが最も著しく、体重回復の徴を示すのに30日以上の時日を要した。マイトマイシン, テスパミンの場合はそれ程でもなかつた。トヨマイシンの場合は体重の影響は上述した程でなく、薬剤投与中止と共に急速に増加の傾向を示し略々3週頃で頂点となりそれ以後は減少していく。

●局所腫瘍の大きさについて:

局所腫瘍の大きさは便宜的に腫瘍の2直径を計測し、その平均を健肢の同部位におけるそれとの差で表わした。抗癌剤投与により腫瘍は縮小するといわれるが⁽²⁴⁾、本実験では Fig. 5 の如く抗癌剤投与中に於ては腫瘍の大きさは対照群との間に著明な差はみられず、むしろ抗癌剤の投与を中止した後に著明な差が現われてきた。即ち、ナイトロミン, テスパミン, マイトマイシンC 投与群においては投与中止後腫瘍の大きさは軟次縮小していく、これは薬剤投与により延命効果を來した例では、少なくとも腫瘍の縮小という局所的効果をも相伴っている事を示すものである。又この計測値が減少して零を示している事は腫瘍の消失したことなく、著明な局所的効果により少なくとも計測上健側と同様の値を示したものも可成りの比率にみられた事を示す。一方死亡例は略毎常、局所腫瘍の増大を示している (Fig. 5, b).

アルキル化剤は抗生素に比して腫瘍発育抑制力は大である。

トヨマイシン投与群は2週を過ぎる頃から局所腫瘍は増大し死亡時は対照群よりむしろ大きい場合があ

Fig. 5 a. 局所腫瘍の大きさ (平均値)

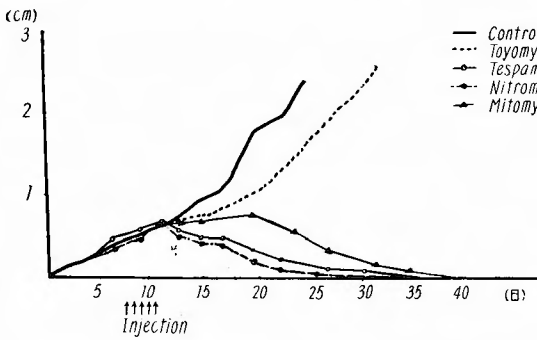


Fig. 5 b. 局所腫瘍の大きさ (死亡例)

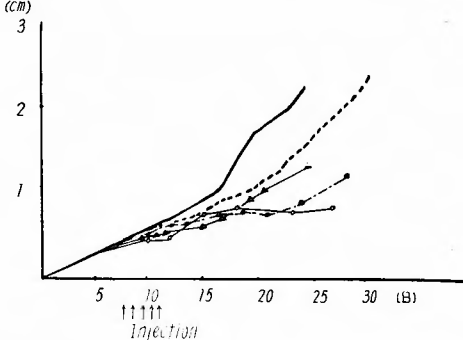


Table. 5. 抗癌剤投与による成績一覧表

抗 癌 剤	投 与 開 始 時	投 与 量	投 与 方 法	投 与 回 数	50% 生 存 日 数 (日)	肺 転 移 率 (%)	局 陽 所 性 腫 瘍 率 (%)	体 重 増 減 (抗 用 と 癌 開 一 剤 始 週 使 時 後)
ナ イ ト ロ ミ ン	初 期	大 量	静 脈	1	45日迄 80%生存	20	20	死亡例+10g 生存例+12g
	"	有 効 量	"	5	45日迄 全例生存	0	0	+15g
	中 期	"	"	5	40	41	100	-11g
	初 期	大 量	骨 髄	1	45日迄 70%生存	40	40	死亡例-5g 生存例+6g
	中 期	有 効 量	腹 腔	5	19	65	100	-7g
ト ヨ マ イ シ ン	初 期	大 量	静 脈	1	26	40	60	+23g
	"	有 効 量	"	5	18	40	40	+5g
	中 期	"	"	5	26	40	100	+2g
	"	"	腹 腔	5	13	50	100	-5g
	"	"	"	5 (間 歇)	22	70	100	+2g
トヨマイシン + ナイトロミン	"	"	"	5 (間 歇)	28	40	100	-10g
テ ス バ ミ ン	"	"	静 脈	5	30	24	100	-2g
マイトマイシンC	"	"	"	"	28	40	100	-5g
対 照					21	68	100	+10g (1週の変動)

る。この事はトヨマイシンの投与量が少ないか、或いは薬剤の軽度の洩出が注射局部を刺激し腫脹を来す為か、従つて腫瘍局所に薬剤が到達し難い為とも考えられる、又一面、体重の減少を来す程の投与量でなくては腫瘍の発育阻止、縮少は期待出来ないと思われる。

●肺転移、リンパ節転移と末梢血変化については更に

詳しく後述する。

(b) 大量投与 (Fig. 2, b)

移植後24時間目にナイトロミン、トヨマイシンの1/2 LD₅₀を1回のみ投与した。連続投与と比較するとナイトロミン投与群は生存率、肺転移率は共に劣り、トヨマイシン群では、生存率は優るも肺転移率は劣る

(Table 5).

第2項 骨髄内投与

局所投与療法として、移植後24時間目にナイトロミンの $1/2 LD_{50}$ を移植骨髄内に1回投与した。生存率は可成りの高率を示すが、同量の静脈内投与よりも劣る (Fig. 2, b), しかも死亡例は早期に死亡するのが特徴的である。体重は略対照群と同様の増加を示す群とあまり増加しない群とに大別され、後者の群には肺転移形成を認めた。肺転移形成は死亡時又は移植後45日目の剖検よりして約40%であり、全て局所腫瘍を有しており、同量静脈内投与の20%に比して高率であった。

第3項 腹腔内投与

トヨマイシンの静脈内頻回投与は、薬剤洩出が局所の腫脹を来すことにより著しく困難になる場合が多いので腹腔内投与を選んで頻回投与を試みた。

腹腔内投与は静脈内投与より効果は劣る (Table 5)。即ちナイトロミン、トヨマイシンの有効量を用いて移植後7日目より、1日1回連続5日間の投与を行なつたが、夫々の50%生存日数は静脈内投与群では40日、26日であるに反し、腹腔内投与群では19日、13日である。

Fig. 6に示す如くトヨマイシンを連日注射したよりも1日おきに (間歇投与) 5回注射した方が延命効果を認め、ナイトロミンとの間歇的に併用し5回注射した場合の方が更に延命効果を示したが、ナイトロミン単独の連続注射よりも劣つた。

肺転移形成率は間歇、間歇と併用及びナイトロミン単独の場合夫々70、40及び65%であり間歇と併用の場合が最も低率であつた。

第4項 小 括

以上を一括表示すれば Table 5 の如くなる。

第4節 局所線学的検査

検査対照は、対照群と所謂中期投与群に於ける実験動物である。

- 対照群に於いて線学的変化が明瞭に表われるのは移植後略々1週間後である。脛骨近位端は骨皮質は不整、朦朧化し全体として肥厚しているが遠位端、腓骨ならびに大腿骨には変化を認めない (Plate 1)。

- 移植後2週目：

対照群に於いては、脛骨近位端部は骨皮質は肥厚すると共に多数の骨棘様骨造成を認められるものが多い。骨髄腔にも濃淡種々の陰影像を認める。脛骨遠位部には骨膜の肥厚を認め、腓骨も屈曲、肥厚してくるものが多い。大腿骨遠位端及び脛骨、大腿骨の関節面は共に朦朧化するものが多い (Plate 2)。

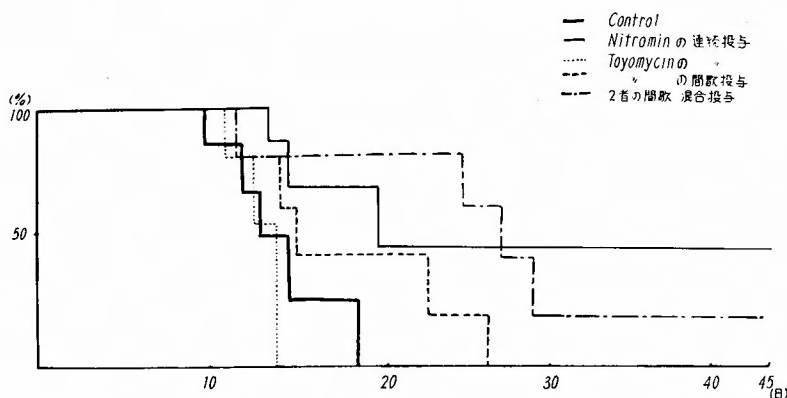
抗癌剤投与群では、アルキル化剤投与群は骨皮質の肥厚、硬化像を示し骨髄腔内は濃淡の陰影像を呈す。トヨマイシン投与群では骨皮質の破壊は可成りの程度に見られ、マイトマイシンC投与群は前二者の中間型を示すもむしろアルキル化剤投与群に類似し骨皮質は肥厚する。

- 移植後3週目：

対照群に於いては、下肢全体一つの大きな塊となつて認められる場合が多く、脛、腓骨の近位端は骨の吸収、破壊の像が著明であるが異常化骨形成の像も混在している。大腿骨遠位端も侵蝕されている像を認める。下腿骨の病的骨折像を示すものもある。 (Plate 3)。

抗癌剤投与群では、アルキル化剤投与群は対照群と比し明らかに骨は硬化像を呈し骨破壊、吸収の像はテスパミン投与群に軽度認められるのみで (Plate 4)。

Fig. 6 投与方法による生存率



マイトマイシン投与群では骨破壊の程度は更に進み骨皮質の破壊吸収、骨陰影像が脛骨のみならず腓骨にも認められ、腫瘍も軟部組織に浸潤しているが如く軟部腫瘍の像が線学的に観察される (Plate 5)。トヨマイシン投与群は之等に比し更に骨破壊の程度は高度となり、骨棘様骨造成も認められる。腓骨、大腿骨下端も破壊され、周囲軟部組織へ腫瘍は浸潤し腫瘍塊を形成している (Plate 6)。

生理的食塩水のみを注入した症例の線学的所見は認むべきものはなかった。

第5節 組織学的検索

検索対象は、対照群と所謂中期投与群に於ける実験動物である。

第1項 局所の組織学的変化

・移植後1週目：

移植腫瘍細胞は、骨髓塗抹標本では3日目頃より増殖しつつある状態を示し、5日、7日と経つに従い増殖の程度は増大し骨髓細胞に対する比率も増加してくる。移植後7日目に至れば、骨髓腔での腫瘍細胞の占める比率が増大すると共に骨皮質、骨梁の異常増殖がみられ、一方腫瘍細胞は骨梁孔に入り之を拡大しつつ骨膜下に達し骨膜は一時的反応性に肥厚する (Plate 7)。

・移植後2週目：

対照群に於いては、骨髓腔内は腫瘍細胞にて充たされると共に骨梁は著明に増殖し、骨皮質は一部破壊されると共に増殖し骨棘様骨形成も著しく (Plate 9)、周囲組織への腫瘍細胞の浸潤も認められる。円形の所謂主細胞と称せられる細胞以外に多形性の紡錘形、星状細胞の増殖とその異常排列をみる。関節内は腫瘍細胞の塊と多核白血球の浸潤像がある。関節軟骨刺入部と思われる部分は多形性の紡錘形、小円形、星状細胞で充たされ紡錘状細胞の一部から軟骨細胞に変化していると考えられる部がある。骨端骨髓は骨幹骨髓と略同様の変化であるが、骨端軟骨は刺入部を除いてほとんど変化を認めないが反応性変化として著明な軟骨増殖をみる事もある。新生骨部の骨細胞は、円形、紡錘形等可成りの多形性及び大小不同の異型性を示す。

抗癌剤投与群は略同様の変化を呈し、特異的变化は巨細胞が極めて多く出現することである。この巨細胞は腫瘍細胞の変形したものと考えられ、細胞質は膨化し空胞形成を認める場合もあり、核は偏在し且大きく、クロマチンの撒乱、凝集など種々の変化を示す。この巨細胞は1視野20~40数個を認め大きさは主細胞

の数倍より十数倍にも達する。対照群に於いて認められる2~数核の巨細胞に比して更に巨大で且1核様にみえる場合が多い。この巨細胞間に主細胞と主細胞の変形と思われる異形性の強い紡錘形細胞の集積と処により結締組織の増殖を認めた。アルキル化剤投与群では骨皮質は肥厚し一部破壊している像も認められるが、周囲組織への浸潤は極めて少ない。トヨマイシン投与群では骨皮質の破壊の度はアルキル化剤投与群より著明であり、異形性の強い紡錘形細胞と処々腫瘍細胞の融解、消失したと思われる部を認める。マイトマイシン投与群ではむしろアルキル化剤投与群の所見に近い (Plate 10, 11)。他の特異的变化は、マイトマイシン、テスバミン投与群に認めたが、骨梁は増殖し骨髓腔内を充たし、その新生は規則正しい樹枝状型であつた。この新生骨梁の間には正常の骨髓細胞を認める事が多いが、新生骨内の骨細胞は円形、紡錘形等の多形性を示している。

・移植後3週目：

対照群に於いては、一部反応性増殖を示した骨端軟骨を残して、骨皮質、骨梁は破壊され周囲組織への腫瘍細胞の浸潤は高度で大きな腫瘍塊となつている。腫瘍細胞の集団の中央部は壊死死に置かれた壊死巣を認める。多形性の紡錘形細胞も認める。関節軟骨も部分的に破壊され関節内も骨髓内と同様腫瘍細胞が充満している (Plate 12)。

抗癌剤投与群では、アルキル化剤投与群は骨梁の増殖を認め、骨皮質、骨棘は不整に肥厚し、骨皮質に密着して変形した腫瘍細胞と、骨皮質中には異型性の強い骨細胞様細胞を認める。周囲組織への浸潤は少ない (Plate 13)。抗生剤投与群は、骨皮質、骨梁は破壊、吸収され、その程度はトヨマイシン投与群に於いてより高度であつた。対照群と同様、円形の主細胞と多形性の紡錘形、星状細胞が認められた。トヨマイシン投与群では処々に出血像を認めた。

第2項 末梢血液像の変化 (Fig. 7)

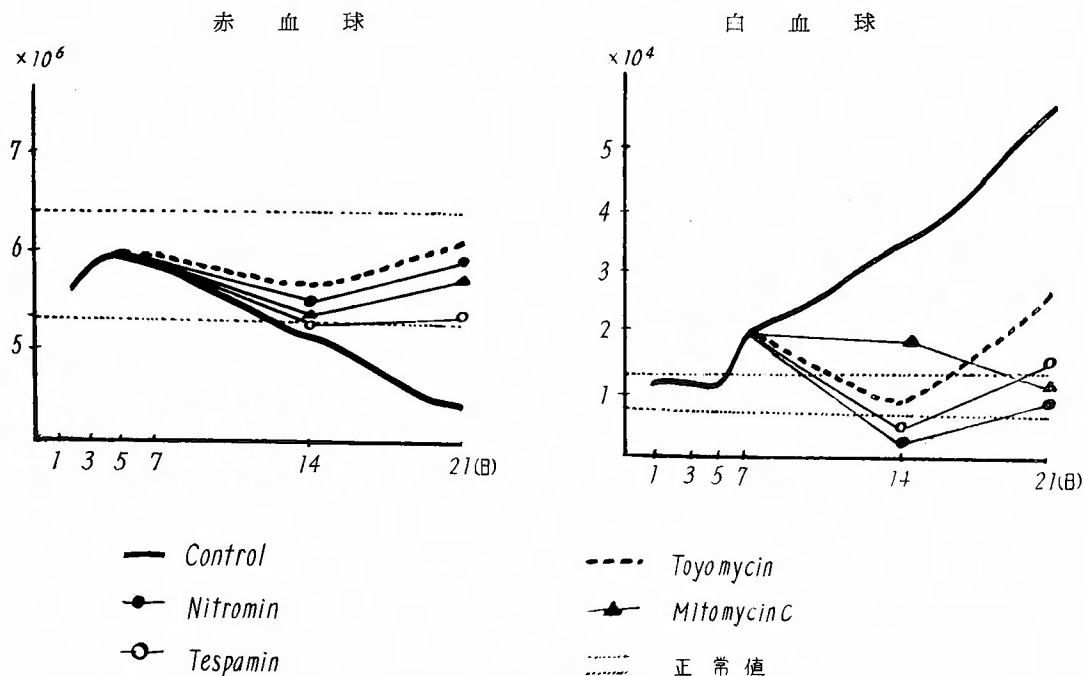
・赤血球：

対照群は腫瘍移植によりその数値に動揺を来したが、10日目頃迄は略正常範囲内であつた。2週間後、局所腫瘍の発育に伴ない漸次貧血性となり3週目には著明な貧血を認め、その数は 3×10^6 を下まわる。

抗癌剤投与群も軽度の動揺を示し、全例貧血性の傾向を認めるが略正常範囲内に保たれ3週目になるに従い漸次その数は増加の傾向をみる。

血液塗抹標本では、対照群は軽度の多形性と大小不

Fig. 7 末梢血液中における血球数の変動



同を示したが抗癌剤投与群では特に統一した変化は観察されなかつた。

・白血球：

対照群に於いては、移植後5日頃迄は移植による動揺を認めるが略正常範囲内である。1週頃より白血球増多の徴が現われ、以後漸次増加の速度を増し2週を過ぎる頃よりこの程度は更に強くなる。3週に至ると著しい白血球増多を示し平均約 5×10^4 をこえ、中には10数万個に達する症例もある。この増多は腫瘍細胞による増多ではなく、Table 4 に示す如く好中球の増多である。末梢血液中に腫瘍細胞の出現は証明するが非常な低率であり且毎常証明されるとは限らない。

抗癌剤投与群に於いては特異的所見を呈する。即ち抗癌剤投与により白血球数は減少し、アルキル化剤投与群に於いては特に著明で正常値より下まわるが3週に至るに及び正常値に回復する。抗生剤投与群も対照群よりも白血球数は低下するが、正常又は正常以上にあり、3週に至るとトヨマイシン投与群は正常値より上昇し、マイトマイシン投与群は正常値へと減少していく。

正常ラッテ血液像に比して、環状核球の増加が認められるが抗癌剤投与群において対照群と比し特に少ないという事はない。同様の事が分節核球、杆核球の場

Table 3. 肺 転 移 巣 形 成 率

		転移巣 形成 例数 ／ 検索数	転移率 (%)
対	照	36/53	68
Tespamin	150(γ)	6/25	24
	100(γ)	4/9	45
	50(γ)	3/5	60
Nitromin	1000(γ)	9/22	41
	500(γ)	4/9	45
	250(γ)	1/9	11
Toyomycin	10(γ)	12/31	40
	5(γ)	5/10	50
	2(γ)	3/7	43
Mitomycin C	70(γ)	4/12	33
	50(γ)	10/26	40
	30(γ)	4/9	67

合にも云える。単球の増加は正常値に比し対照群について認められるが、抗癌剤投与群では減少している場合と減少していない場合とあり一概には云えない。リンパ球減少は認められるが対照群と抗癌剤投与群との間に差は認め難い。好塩基及び好酸球には統一性は見出せない。（表示した数字は全て四捨五入を行った）

第3項 肺及びリンパ節転移について

肺への腫瘍転移の割合は（Table 3）に示す如くである。肺のインプリント法による腫瘍細胞の検出は、転移結節部に於いてのみ可能であり且つ腫瘍細胞の存在が必ずしも転移巣を形成するとは限らないので、剖検により肉眼的に転移巣を認めた症例のみ転移陽性とした。対照群でも毎常肺転移を来すとは限らず陽性率は68%であつた。抗癌剤投与群では、投与量の多いほ

ど肺転移率が少なく、有効量投与では対照群に比し24~40%抑制されている事は抗癌剤投与が肺転移巣に対しても効果的である事を示す。

リンパ節転移は略48%に於いて認められ抗癌剤投与群では夫々テスパミン、ナイトロミン、マイトマイシンC、トヨマイシンは15, 27, 31, 40%に認められ可成り抑制されている群もある。

対照群に於いて腎転移が3%に於いて認められたが抗癌剤投与群に於いては認めなかつた。

尚これ等転移に関する問題については協同研究者の北⁸⁾が詳しく報告する。

第4項 小 括

1. 局所組織は対照群に於いては、移植細胞の増殖につれて骨梁、骨皮質は不整に造成され、骨棘様骨新

Table 4. 白血球百分率

		Neut.			E	B	M	Ly		
		R	N. R.							
			Stab.	Seg.						
正 常 值		12	5	12	1	0	1	69		
処 置 群	対 照 群	1 日目	8	7	25	1	1	3	55	
		3 "	8	4	7	0	1	3	77	
		5 "	12	9	31	0	1	1	46	
		7 "	15	13	20	1	1	2	48	
		14 "	10	6	9	2	1	3	69	
	Mitomycin C	21 "	21	9	47	1	0	1	20	
		14 "	16	7	17	0	0	1	59	
		21 "	17	3	21	1	2	2	44	
		Toyomycin	14 "	26	7	20	0	0	0	47
			21 "	12	6	32	1	0	1	48
		Tespamin	14 "	11	12	21	0	0	2	54
			20 "	20	12	36	0	0	0	32
Nitromin	14 "	10	6	64	1	0	2	17		
	21 "	14	7	24	0	0	1	54		

Neut. : 好中球
R. : 環状核球
N. R. : 非環状核球
Stab. : 杆核球
Seg. : 分節核球
E : 好酸球
B : 好塩基球
M : 単球
Ly : リンパ球

生を認める。やがて骨破壊の像と共に骨棘形成が著明で、円形、紡錘形、星状細胞にて充満する。3週目に至れば、骨端軟骨のみはほとんど侵されないが、骨皮質の破壊、吸収は著明で周囲組織への腫瘍浸潤も高度である。

抗癌剤投与群には核の濃縮、崩壊と細胞質の膨化を来した巨細胞の出現が特異的である。

2. 対照群に於いては赤血球は漸次減少し、 3×10^6 以下となり白血球は増加し 5×10^4 をこえる様になるが、抗癌剤投与群では赤血球は略々正常範囲内に保たれ白血球は一旦減少するが、後正常範囲内へ復帰しようとする傾向を示す。

白血球増多は腫瘍細胞によらず、好中球の増多で単球の増加とリンパ球減少を示した。

3. 肺、リンパ節転移は対照群に於いては夫々68%、48%を示したが、抗癌剤投与群に於いては夫々24~40%、15~40%抑制された。

第4章 総括ならびに考按

1. 実験的移植骨腫瘍について

本城³⁵⁾、丹下²¹⁾等は吉田肉腫を骨髄内に移植することにより流血中に多数の腫瘍細胞を証明し、且つ肺以外の肝、腎、脾等の臓器への広範な転移巣を認め、一方柳谷⁴¹⁾、本城³⁵⁾等は同株の静脈内移植により同様の結果を得ている点、こゝ株の骨髄内移植の特異性は見出せない様である。只、本城等は同株の少量腫瘍細胞の移植の場合にのみ骨髄内移植の特異性を認めている。

Walker carcinosarcoma の場合は之と少しく異なり、Saito⁶⁷⁾ 等はこの株の肝静脈内移植により、肝、肺は勿論、腎にも転移巣を認めたが骨髄内転移には言及していない。本腫瘍の骨髄内への移植に関する報告には未だ接していないが、著者は後述する如く肺転移形成と局所腫瘍形成とが腫瘍細胞の数に比例せず、又リンパ節以外腎に低率(3%)の転移巣を形成した以外に広範な転移は来たさなかつたこと、又移植骨部に於ける骨造成と、一部腫瘍細胞が異形性の強い骨細胞、造骨細胞の形をとり新生骨中に現われた点よりして、Walker carcinosarcoma の骨髄内移植の特異性を窺い得た。

Marcus⁵⁹⁾ が癌患者の流血中より腫瘍細胞を検出してから、多くの研究者はこの事実注目し、Knox⁵⁴⁾、Jonescu⁵¹⁾ 等は積極的に、流血中に腫瘍細胞の増加を試みた。その後、血中に於ける腫瘍細胞の検出方法が考案されて⁶⁶⁾から、多くの学者により精力的に研究が行われ、実験上、臨床上に於いて腫瘍灌流静脈血中に

相当高率に癌細胞を証明し²⁾³⁰⁾³⁶⁾⁶³⁾⁵⁸⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁸³⁾、又末梢循環血液中にも之を証明するようになった⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶³⁾⁸³⁾。

骨髄内移植の場合も本城、丹下は吉田肉腫を用いての実験で血中に多数の腫瘍細胞を証明しているが、吾々⁹⁾も Walker carcinosarcoma を骨髄内に移植すると同時に、手術的に露出した所属股静脈を切断し、そこから流出する血中より直接メランジュールを用いてその中に含まれる腫瘍細胞を経時的に検索した結果、移植した腫瘍細胞数の約60%が移植後10秒以内に股静脈中に流出する事実を確かめ得た。移植後1分より1日目までは血液塗抹標本による検査では漸減し白血球数1万個に対して5ヶ以内検出されるが、後3~7日まで検出されない。それ以後、局所腫瘍の増大するにつれて所属股静脈血中に腫瘍細胞は再び現われてくるが、3週目に至るもその数は白血球数に対して約0.2%以下である。

末梢循環血液中に於ける腫瘍細胞の発現は諸家の報告に於ける以上に低率であり、白血球に対して0.01%を越えることなく、而も毎常検出されとは限らなかつた。従つて本実験に於いて移植腫瘍細胞の40%が骨髄内へ、60%と言う大部分が肺に於いて栓塞すると考えられる。Collier⁴⁷⁾も指摘する如く、この栓塞が肺転移巢形成の主要原因となり、加うるに佐藤¹⁵⁾の云う如く持続的に局所腫瘍より流出する腫瘍細胞も肺転移巢形成に参画するものと考えられる³⁾²⁵⁾⁴⁷⁾⁶³⁾。腫瘍造成の点よりみると、骨腫瘍は73%、肺転移巢形成は50%であり移植腫瘍細胞数に比例しない事は骨髄内移植の特異性と考えられる。

肺以外に血行性転移を来たさないのは、末梢血液中に出現する腫瘍細胞の特異性に由来すると考えられる。Moore⁶³⁾、Fischer⁵⁰⁾ らは血中に出現する腫瘍細胞は所謂“Clump”をなしており、中には単一のもの、分裂像を示すもの等もあり又核に比し細胞質の少ないことが特徴的であると報告しているが、本実験に於いてはこの形態の腫瘍細胞は股静脈血中にしか証明されなかつた。末梢血中に証明される腫瘍細胞は、核は小型で、楕円形又は腎形で、偏在し、細胞質は融解、空胞形成等を示し、狭い通路を無理に通過してきたと考えさせられる変性像を示したものが多い(Plate 15, 16)。かく変性した腫瘍細胞と更に Pool⁶⁶⁾ らのいう血液及び組織の“lytic property”が肺転移以外の血行性転移巣を来し難い理由と考えられる。

Anderson⁴³⁾ は人間の osteogenic sarcoma を、osteolytic と osteosclerotic に分類して考えた方が臨床家にとつ

ては便利であるとしているが、本実験に於いては、個体差も関与することとは考えられるが、この“lytic”と“sklerotic”は時期的に命名されるべきものであるとの印象をうけた。即ちレ線学的、組織学的所見よりして、“lytic”と“sklerotic”が常に混在し、特にこの傾向は末期になるに従い著明であり、骨破壊、吸収と異常化骨、異常石灰化が同時に認められ、その程度の差より“lytic”らしき像、“sklerotic”らしき像を呈するのではなからうかと思われる。

以上局所骨腫瘍の形成と肺転移との関係、更に局所、レ線学的、組織学的所見よりして、Walker carcinosarcoma が悪性腫瘍の実験的骨髄内移植株として優れた点を示していると考えられる。

2. 抗癌剤に対する態度について

悪性腫瘍の化学療法の困難性は、腫瘍の種類が多く腫瘍細胞が発生母体の細胞と近縁的であり、生存、増殖の条件が母体細胞と共通した点が多い為と考えられる²²⁾⁴⁸⁾。即ち腫瘍細胞に対する障害性は多くの場合その発生した生体に対しても共通に働くからである。

然るに一方、多くの研究者によつて種々の努力がなされ、抗癌剤にナイトロミン²⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾⁴⁸⁾、テスパミン²⁹⁾³⁹⁾⁸¹⁾、トヨマイシン⁶⁾⁶⁵⁾⁷⁹⁾、マイトマイシンC¹⁰⁾¹⁸⁾²⁴⁾²⁷⁾⁷⁷⁾⁸¹⁾についての実験的、臨床的報告があつて、可成りの成果を挙げつつあるも、一般に人の場合には動物腫瘍における程の治療成績は望めない。又移植腫瘍に対しても、初期よりも末期になるに従つてその治療成績は低下する (Table 5)。

臨床的に遭遇する悪性骨肉腫は発生後相当進んだ段階のものであり、且つ潜在性に肺転移を形成していると考えた方が妥当である。この事は、実験的骨腫瘍と比較すれば、レ線学的に骨変化の発現する中期以後に相当し、肺転移を認める場合もあるので、これらの時期は類似していると考えられる。従つてこの時期よりの抗癌剤投与に対して実験的骨腫瘍がとる態度は或る程度、人間の悪性骨肉腫が抗癌剤に対してとる態度と共通した所があると考えられる。

・局所腫瘍の消長と体重増減は可成り重要な予後判定の材料で、Shay⁷⁾、寺中ら¹⁸⁾²⁴⁾²⁰⁾¹⁷⁾²⁹⁾は抗癌剤投与により、実験的に或いは臨床的に腫瘍の縮少を認め、著効例では消失すら認めているが、Sugiura ら⁷⁶⁾は抗癌剤投与を中止することによつて再度腫瘍の増大と体重減少を来し、その結果腫瘍死を来したと報告している。本実験に於いても、抗癌剤投与中に腫瘍の縮小した例もあるが少なく、死亡例に於いてはむしろ絶えず

腫瘍は増大していくことを知つた。(Fig. 5, b)。しかし延命効果のあつた症例では抗癌剤投与中より既に腫瘍の発育は明かに抑制され、投与中止後といえども再発育はしなかつた。体重の順調な増加は良好な経過をたどりつつあることを示し、急激な体重低下は死の徴候とみてよい。

・抗癌剤の肺転移巣に対する抑制効果は可成り認められ (Table 3)、殊にナイトロミンの初期投与群には著効を示した。抗癌剤の投与量の多いほど抑制率の高いのは、一つには肺転移巣に対する抗癌剤の直接効果で血液供給の多い肺は従つて抗癌剤の局所に於ける濃度を高くし、量を多くする結果と考えられる²³⁾。又一方 Satou⁶⁸⁾、Wakasa⁸³⁾らが指摘しているが如く、抗癌剤投与により局所静脈血中に出現する腫瘍細胞の数が低下するに従つて肺転移形成率が抑制されるのかもしれない。

肺転移率と死亡率との関係は必ずしも平行関係を保つとは限らなかつた。ナイトロミンとマイトマイシンC投与群では死亡率60~70%に対して肺転移は略40%であり大体平行関係を示すが、テスパミン、トヨマイシン投与群では死亡率に比して肺転移率は低率であつた (Fig. 3, Table 3)。従つて死亡は肺転移による呼吸困難死以外に、肺炎、二次感染、失血死等が考えられ、対照群に於いてすら略30%は之による死亡と推定され、且つ抗癌剤投与群ではその副作用も死亡に関与しているものと思われる。

・悪性腫瘍を有する個体は貧血を示すことが知られており¹⁰⁾²⁰⁾⁴⁰⁾、この原因として古来、毒素説、失血説、栄養障碍説がとえられてきたが未だにその原因は不明である。この毒素説を裏付けるものとして中原等は癌組織中より Toxohormone を抽出し、Fe代謝に関係あることを立証した³³⁾⁶⁴⁾。その他、KIK因子、癌尿エキス、癌腫毒¹⁴⁾と相次いで発表され癌悪液質に対する研究が行われているが、その発生機序は十分に解明されていない。Berlin⁴⁵⁾は、貧血について臨床例の詳細な検索を行つた結果、白血病の時に認められる所の生存日数の異常に短かい赤血球の存在が、貧血の発生を可能ならしめるのであると述べている。山口⁴⁰⁾は毒素説に加担し、催貧血因子を想定している。抗癌剤は骨髄に有害的に作用し、個体は貧血性に赴くことが報告されているが¹⁰⁾、本実験に於いては対照は明らかに貧血を来すに反し、抗癌剤投与群は投与により貧血の傾向を示すとは言ふものの、その程度は軽微で略々正常範囲内に保たれていた。この事実が如何なる機序によ

るかは、本実験では明らかにし得なかつた。

・白血球は対照群に於いては増多を示すが、抗癌剤投与群、殊にアルキル化剤投与群では一時白血球減少を来すも、時日の経過と共に正常値に復帰する傾向を示し、対照群の如き増多は示さない。Shay⁷³⁾によれば、白血球減少は抗癌剤による bone marrow depression が原因と考えられ、又吉田肉腫の移植に於けるが如く腫瘍細胞が白血球増多に参画しない故、この白血球増多抑制効果は直ちに抗癌剤の効果と断定し難い。更に好中球中の環状核球についてみるに、略々増多の傾向にある。山口⁴⁹⁾はこの細胞を腫瘍毒素の刺激による病的白血球とし吉田肉腫エキスを注射のラッテに増加すると報告している。本実験に於いて、対照群と抗癌剤投与群との間に環状核球の数的差異が認め難く、この白血球が毒素刺激により生成されたものであるとするならば、貧血を抑制したと同様の機序でこの毒素に作用して環状核球の生成を抑制するであろうとの推定と相異する。対照群に於いては単核球、分葉核球及び単球の増加とリンパ球減少が一般的傾向として認められたが抗癌剤投与群との間に差異はなかつた。即ち血液学的には不明の事柄が多く、抗癌剤の効果判定を云々することは困難である。

・最後に局所の組織的変化の検索成績からみると、抗癌剤投与群では移植後第2週目、即ち投与開始後1週目に於いて腫瘍細胞の変化したとみられる巨細胞、即ち細胞質の膨化、核の濃縮崩壊を来した細胞の出現が特異的であつた。その数的差異はアルキル化剤投与群は抗生剤のそれに比して約2倍の巨細胞又は核崩壊細胞を認めた。一般に抗癌剤使用の際問題となる事は効果判定の基準である。この判定基準として腫瘍細胞の崩壊、有糸分裂の量的質的変化を問題とし¹⁸⁾³⁹⁾⁷⁹⁾⁸²⁾、臨床的にも鈴江¹⁹⁾は人体に抗癌剤を使用した例の剖検では、有糸分裂の減少、核崩壊の増多を、白羽等¹⁸⁾は腫瘍細胞の膨化と巨細胞化等を報告し、本実験と併せ考えれば、人の悪性骨肉腫の場合にも相当程度の細胞学的効果を期待できると考えられる。

以上人間の悪性骨肉腫の臨床像と比較しうる実験的骨髄腫瘍の中期に抗癌剤を投与したところ、可成り鋭敏に反応したので、抗癌剤の投与方法、投与量に關しての考察を試みたい。抗癌剤投与に際しての問題点はその副作用であり、特に白血球減少が最大の難点とされている¹⁰⁾²³⁾²⁷⁾³⁴⁾³⁷⁾⁷¹⁾。之に対して輸血等の対策が行われているが未だ十分な成果をみていない。

Druckrey⁴⁸⁾は、化学療法の本根は抗癌剤の作用場所

とその場所に於ける薬剤の有効濃度の持続時間に関係するといひ、又抗癌剤の作用は腫瘍細胞の或る一定時期に於いてのみ有効であり、更に腫瘍細胞は分裂、静止の各相が混在している為、理想的には有効量の連続投与が望まれるわけである。然し腫瘍細胞のみを特異的に侵し正常細胞を侵さない抗癌剤の現われていない現在、副作用を少くし且つ最大限に制癌効果を期待する為には抗癌剤投与の方法と量に工夫をこらす必要がある。

初期投与が末期投与より有効である事に当然予想されるが、本実験に於いてもナイトロミン投与群に於いて初期投与群の方が、中期投与群に比し著明な延命効果と局所腫瘍発育抑制、肺転移率抑制効果を認めた。一方トヨマイシン投与群にこの傾向の認められなかつたのは、前述した通り、薬剤洩出による注射部の腫脹と腫瘍局所に有効薬量の到達しなかつた事に起因すると考えられる。

早期発見の困難な人間の悪性骨肉腫の場合には抗癌剤を初期より投与する事は望み難い事である。然し乍ら抗癌剤を移植骨腫瘍に対して初期より適用することは、転移性悪性小病巣、又は未だ着床していない所謂 loose cancer cell に対する影響を観察することとなり従つて他面より考えると、外科的操作により惹起される転移発生と血中腫瘍細胞に対する効果の観察と同一視する事が出来ると考えられる³⁾⁶¹⁾。従つて初期投与群に於けるナイトロミンの示した効果は外科的療法との併用に対して極めて有効であろうとの期待をもたせる。

動物実験と同様の効果を期待する為には大量投与が望まれ、局所薬剤濃度を高めるため局所投与⁽⁹⁾³⁴⁾⁷¹⁾⁸²⁾動脈内投与¹⁸⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁸⁾⁴⁴⁾⁵⁵⁾、局所灌流¹³⁾等が行われている。

局所投与に關しては臨床的、実験的に有効と報告されているが、本実験の早期骨髄内投与実験では静脈内投与に比し延命効果は劣り (Fig. 2, b) 肺転移率も高率であつた。之は局所を刺激し且つ抗癌剤投与により骨髓腔内圧を高める結果、流血中に腫瘍細胞を押し出す為と考えられる。即ち Moore⁶³⁾は、手術操作は血中の腫瘍細胞の増加を来さないとしているが、Knox⁵⁴⁾⁵⁶⁾らは腫瘍のマッサージですらその増加を証明しており、一般に外科的操作は血中の腫瘍細胞を増加するものとされている⁴⁷⁾⁶⁰⁾。

大量1回投与よりも連続分割投与の方が、副作用の点からみて良い結果をうるといわれているが¹⁾²⁾⁵⁾、本実験ではこの傾向はあまり見られなかつた。

連続投与と間歇投与とを比較すると、間歇投与の方が生存率も高く、50%生存日数は略々倍加したが肺転移率は高率であつた。体重の減少は Akashi⁽⁴²⁾ も報告した如く認められなかつた。

一方 Law⁽⁵⁷⁾⁽⁷¹⁾ らの云う如く抗癌剤に対する腫瘍細胞の抵抗性獲得の問題があり、又異なる薬剤の協同、相乗作用⁽⁷⁵⁾を期待して抗癌剤の併用療法が考えられる。然しこの併用療法はいわば一種の盲試験であり、不成功に終ることの多いのは当然であるが⁽⁷⁰⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁵⁾、一般に効果は期待できるものであつたと主張している⁽¹⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾。Akashi⁽⁴²⁾、Usubuchi⁽⁸⁰⁾らは間歇投与の優秀性を述べ、本実験に於いても有効な手段であることは上述したが、この間歇投与と併用療法を併せ用いる事により更に高度の延命効果を期待しうる。即ち本実験に於いて、トヨマイシンとナイトロミンの協同、相乗作用を期待し、この2者の併用を間歇的に使用することにより、トヨマイシンの連続投与よりも、又更に間歇投与よりも著るしい延命効果をもたらした(Fig. 6)、又肺転移率も低率になるという好結果をえた。

即ち、腫瘍細胞に特異的に作用する抗癌剤の現われていない今日、又腫瘍の薬剤に対する感受性の相異なるから、より多くの制癌効果を期待するには、その薬剤の選択と同時に投与方法、投与量の検討が必要である。

第5章 結 語

実験的骨腫瘍に対する抗癌剤の影響を中心として著者の行なつた実験成績の総括と考按を述べたが、一般的な検索を主眼とし詳細な問題についての追求はし得なかつたものの、略々骨髄内移植腫瘍の本態と抗癌剤に対する態度についての概略を知り得たと考える。

1) Walker carcinosarcomaを用いて骨髄内移植を行ない実験的骨腫瘍を作成した。この骨腫瘍は移植率73.3%、平均生存日数24.3日で、肺、リンパ節、腎に夫々68, 48, 3%の転移をみたが、他臓器には転移形成を証明し得ない。

2) この実験的骨腫瘍は、移植部骨梁、骨皮質の造成と、著明な骨棘様骨造成を促すと共に、一部腫瘍細胞は異型性の強い骨細胞、造骨細胞の形をとりこの新生骨中に出現する点人間の骨肉腫とよく類似し、組織学的にも骨破壊、吸収と共に異常化骨形成の像を認めた。

3) この実験的骨腫瘍は抗癌剤に対して可成り鋭敏に反応し、組織学的には対照群には認められない腫瘍

細胞の崩壊と、核の濃縮・崩壊と細胞質の膨化せる巨細胞を呈した。更に所謂中期よりの治療も可成りの延命効果を示した事は、人の悪性骨肉腫に対する化学療法に希望を与える。

4) 抗癌剤投与は肺転移形成率を対照群に比し30~40%抑制したが、局所腫瘍は延命効果ある症例のみ減少を認め、死亡例は抗癌剤投与にも拘らず増大した。

5) 末梢血液像は末期になるに従ひ対照群に於いては貧血と白血球増多を示すが、抗癌剤投与群では、白血球の減少傾向は少なく、略々正常範囲内に保たれ、白血球は減少するも正常範囲を少し下廻る程度の変化である。

6) 抗癌剤の投与形式は大量1回投与よりも分割投与した方が効果的といわれるが、本実験に於いては認められなかつた。

本実験に於いて、連続投与よりも間歇投与の方が効果的であつたのは、抗癌剤の副作用と関聯していると考えられる。

2剤の間歇と併用投与が最も著明な延命効果を示し、且つ肺転移率にも効果的であつたことは、抗癌剤の選択と併用を考慮すればより有効な化学療法手段になりうると考える。

7) 局所骨髄内への抗癌剤投与は、局所を刺激し流血中へ腫瘍細胞を駆り出す結果、肺転移を増大せしめる為、骨腫瘍に於いては考慮さるべきである。

稿を終えるに当たり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師近藤謙矢教授と、本教室講師赤星義彦博士に深甚なる感謝を捧げる。

又実験に当り種々協力を頂いた協同研究者、北眺、葛岡健作両学士、並びに病理学的な御助言を頂いた本学病理学教室、尾島昭次助教授、及び動物腫瘍の提供と御助言を頂いた武田研究所梶原聖氏に謝意を表し、抗癌剤の提供を心よくされた、武田薬工、吉富製薬、三共製薬、住友化学各株式会社に心から謝意を表する。

尚、本研究には財団法人藤原記念財団の研究奨励金をうけたことを追記にして謝意を表する。

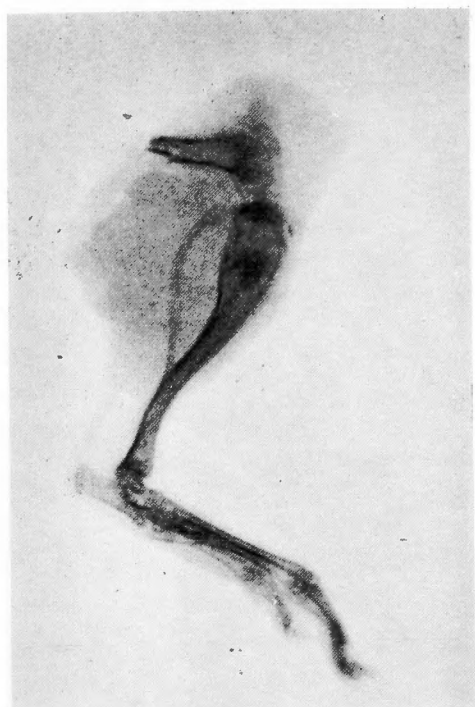
文 献

- 1) 稲田 潔, 他: 肺癌に対する制癌剤の肺動脈内選択的投与療法の実験と臨床, 日本癌学会記事, 第20回総会, 41, 1961.
- 2) 宇野広治, 他: 血中癌細胞の同定に関する研究, 日本癌学会記事, 第20回総会, 15, 1961.

- 3) 卜部美代志, 他: 悪性腫瘍に対する化学療法の研究. 治療, **42**, 35, 1960.
- 4) 大石刀一: 実験的骨肉腫発生に関する研究 (第1報), ペリウム肉腫の発生. 日整会誌, **30**, 903 及び 913, 1957.
- 5) 加藤竹男: 家鶏軟骨腫及び其移植に由る組織形態変遷に就ての研究. 京都医学雑誌, **16**, 1 及び 487, 1919.
- 6) 梶原 疆, 他: Chromomycin A₃ の移植腫瘍に対する増殖抑制作用. 武田研究所年報, **19**, 68, 1960.
- 7) 川島芳子: 腫瘍転移の研究IV. 福島医学雑誌, **10**, 447, 1960.
- 8) 北 暁: 未発表.
- 9) 葛岡健作: 未発表.
- 10) 黒川利雄, 他: マイトマイシンの臨床. 治療, **42**, 36, 1960.
- 11) 日下公平: 肉腫の骨内移植について. 日微病誌, **25**, 1225, 1931.
- 12) 小坂順造: 移植癌発育に及ぼす諸種化合物の影響 (II) アミンについて. 癌, **47**, 386, 1956.
- 13) 佐野開三, 他: 実験動物腫瘍に対する制癌剤局所灌流療法の研究と臨床応用例の検討. 日本癌学会記事, 第20回総会, 45, 1961.
- 14) 佐藤八郎: 癌悪液質は如何にして起るか. 総合臨床, **6**, 1459, 1957.
- 15) 佐藤春郎, 他: リンパ行性転移の成立に関する実験的研究. 癌の臨床, **6**, 449, 1960.
- 16) 鋤柄賢一, 他: 各種抗癌剤の吉田肉腫皮下腫瘍に及ぼす影響. 癌, **48**, 417, 1957.
- 17) 白羽弥右衛門, 他: Mitomycin X の臨床応用に関する研究. 癌, **49**, Suppl., 18, 1958.
- 18) 白羽弥右衛門, 他: 抗腫瘍性物質の動脈内投与に関する実験的研究. 癌, **47**, 332, 1956.
- 19) 鈴江 懷, 他: 制癌剤の人類悪性腫瘍に及ぼす影響に関する病理解剖学的統計的研究. 癌, **48**, 491, 1957.
- 20) 田崎勇三, 他: 悪性腫瘍に Nitrogen Mustard を使用した経験. 奈良医学雑誌, **4**, 1, 1, 1953.
- 21) 丹下一郎: 吉田肉腫の関節及び骨髄内移植に関する実験. 日整会誌, **32**, 1007, 1959.
- 22) 武田勝男: 癌の化学療法 (武田勝男編, 1957), 医歯薬出版株式会社.
- 23) 塚本憲甫, 丸山 清: 悪性腫瘍に対するTESPAの治療効果について. 癌の臨床, **3**, 507, 1957.
- 24) 寺中達夫: Mitomycin C の抗腫瘍性に関する研究. 1. Mitomycin C の抗腫瘍性に関する実験的検討. 大阪市立大学医学雑誌, **7**, 272, 1958.
- 25) H. ドルックレー (石館守三訳): 制癌剤 N・マスタード・N・オキシド及び他アルキル化剤の実験的比較実験. 総合臨床, **6**, 1506, 1957.
- 26) 徳山英太郎, 他: 悪性腫瘍に対するナイトロミンの動脈注射療法, 実験的ならびに臨床的研究 (第1報). 癌, **47**, 330, 1956.
- 27) 長村重之, 他: マイトマイシンCによる白血病の治療. 治療, **42**, 91, 1960.
- 28) 中村貞次: Methyl- (bis-β-chloroethyl)-amine-N-oxide 及び Isomyl- (bis-β-chloro-ethyl)-amine-N-oxide の悪性腫瘍に対する 動脈注射療法に関する研究. 日外会誌, **55**, 385, 1955.
- 29) 浜口栄祐, 他: 外科領域に於ける Triethylene Thio-phosphoramide の応用. 癌, **48**, 494, 1957.
- 30) 林 源信, 他: 血中癌細胞に関する研究. 日本癌学会記事, 第20回総会, 16, 1961.
- 31) 藤浪 鑑, 稲本亀五郎: 腫瘍の移植試験 (鶏に於ける新しき実験). 京都医学雑誌, **7**, 会報, 31, 1910.
- 32) 藤浪 鑑: 比較腫瘍学一斑及腫瘍の実験的研究, 殊に移植試験. 就中我国に発見せられたる可移植性動物腫瘍について. 日新医学, **第5年**, 315, 1917.
- 33) 福岡文子, 他: 癌組織の特殊毒性物質トキソホルモンの作用機転に就て. 癌, **42**, 105, 1951.
- 34) 福留 徹: 肺臓癌のナイトロミン療法について. 癌, **44**, 372, 1953.
- 35) 本城 治, 他: 吉田肉腫移植による白血病像について. 癌, **42**, 151, 1951. 癌, **43**, 136, 1952.
- 36) 間島 進, 他: 胃癌患者の血中細胞, 殊に手術侵襲の影響について. 日本癌学会記事, 第20回総会, **16**, 1961.
- 37) 水野忠一, 他: ナイトロミン連日静注による血液像および骨髄像の変化について (第1報). 癌, **47**, 345, 1956.
- 38) 山口 寿, 他: Sarkolysine の吉田肉腫及び Sarkoma 180 に及ぼす影響について. 癌, **47**, 366, 1956.
- 39) 山口 寿, 他: Triethylene Thiophosphoramide に関する実験的研究. 癌, **47**, 399, 1956.
- 40) 山口康徳: 悪性腫瘍の骨髄像に及ぼす影響に関する実験的臨床的研究. 北海道医学雑誌, **34**, 506, 1959.
- 41) 柳谷文彦: 吉田肉腫の血行移植成績. 弘前医学, **3**, 176, 1952.
- 42) Akashi, K.: Study on the anticancerous action of unsaturated seven membered structure, especially Colchicine derivatives. Gann, **48**, 15, 1957.
- 43) Anderson, W. A. D.: Pathology (forth edition), 1252, The C. V. Mosby Company, 1961.
- 44) Barberio, R., et al.: Combined administration of Aureomycin and Nitrogen mustard. Cancer, **6**, 280, 1953.
- 45) Berlin, N. L., et al.: The blood volume in cancer. Cancer, **8**, 796, 1955.
- 46) Burchenal, J. H., et al.: The effect of 5-Fluorodeoxytidine, 5-Fluorodeoxyuridine, and related compound on transplanted mouse leukemia. Cancer Research, **19**, 494, 1959.
- 47) Collier, F. C.: Carcinoma of the lung; Factors

- which influence five year survival with special reference to blood vessel invasion. *Ann. Surg.*, **146**, 417, 1957.
- 48) Druckrey, H. : Chemotherapie des Krebs. *Klin. Wschr.*, **33**, 784, 1955.
 - 49) Dutra, F. R., et al : Osteosarcoma induced by Beryllium oxide. *Am. J. Patho.* **26**, 197, 1950.
 - 50) Fischer, E. R. : The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. *Surg. Gyne. & Obst.*, **100**, 102, 1955.
 - 51) Goldin, A., et al : Studies on the mechanism of action of chemotherapeutic agents in cancer. *Cancer*, **5**, 153, 1952.
 - 52) Horie, K. : Experimental osteogenic sarcoma, histogenesis of osteogenic sarcoma. *Gann*, **51**, 399, 1960.
 - 53) Jane, J. M., et al : Beryllium-induced osteogenic sarcoma in rabbits. *J. B. J. S.*, **36-B**, 543, 1954.
 - 54) Jonescu, P. : Über das Vorkommen von Geschwulstzellen in strömenden Blut von Tieren mit Impftumoren. *Zschr. Krebsforsch.*, **33**, 264, 1931.
 - 55) Klopp, C.T., et al : Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with Methyl bis amine hydrochloride, a preliminary reports. *Ann. Surg.*, **132**, 811, 1950.
 - 56) Knox, L. C. : The relationship of massage to metastasis in malignant tumors. *Ann. Surg.*, **75**, 295, 1922.
 - 57) Law, L. W. : Effects of combinations of anti-leukemic agents on an acute lymphocytic leukemia of mice. *Cancer Research*, **12**, 871, 1952.
 - 58) Majima, S., et al : Clinical significance of tumor cells in the blood stream in patient with gastric carcinoma. *Gann*, **51**, Suppl. 257, 1960.
 - 59) Marcus, H. : Krebszellen im strömenden Blut ? *Zschr. Krebsforsch.* **16**, 217, 1919.
 - 60) Mc Donald, G. O., et al : The prophylactic treatment of malignant disease with Nitrogen Mustard and Triethylenethiophosphoramide (Thio TEPA). *Ann. Surg.*, **145**, 624, 1957.
 - 61) Moore, G. E. & Kondo, T. : Study of adjuvant cancer chemotherapy by model experiments. *Surgery*, **44**, 199, 1958.
 - 62) Moore, P. R., et al : The effect of 4-Nitroquinoline N-oxide on transplanted tumors. *Cancer Research*, **20**, 628, 1960.
 - 63) Moore, G. E. : Clinical and experimental observations of the occurrence and fate of tumor cells in the blood stream. *Ann. Surg.*, **146**, 580, 1957.
 - 64) Nakahara, W., et al : Purification of Toxohormone. A second study on toxohormone, a characteristic toxic substance produced by cancer tissues. *Gann*, **41**, 47, 1950.
 - 65) Okumura, A. : Clinical experience with a new antibiotic, Chromomycin, in malignant tumor patient. *Gann*, **49**, Suppl. **25**, 1958.
 - 66) Pool, E. H. & Dunlop, G. R. : Cancer cells in the blood stream. *Am. J. Cancer*, **21-II**, 99, 1934.
 - 67) Saito, H., et al : Experimental study of the tumor cells in circulating blood. *Gann*, **51**, Suppl., 261, 1960.
 - 68) Satou, H., et al : Effects of Nitromin on cancer cells circulating in the blood. *Gann*, **51**, Suppl., 262, 1960.
 - 69) Shapiro, D. M., and Gelhorn, A. : Combination of chemical compounds in experimental cancer therapy. *Cancer Research*, **11**, 35, 1951.
 - 70) Shapiro, D. M. : Combination chemotherapy with 8-Azaguanine and Sex Hormone on a mouse mammary carcinoma. *Cancer Research*, **12**, 713, 1952.
 - 71) Shay, H., et al : Clinical studies of Triethylene thiophosphoramide in the treatment of inoperable cancer. *Cancer*, **8**, 498, 1955.
 - 72) Skipper, H. E. : Carbamates in the chemotherapy of leukemia. V. Observation of a possible antileukemic synergism between Urethane and Methyl-bis (β -chloroethyl)-amine. *Cancer*, **2**, 475, 1949.
 - 73) Skipper, H.E., et al : The antileukemic action of combinations of certain known antileukemic agents. *Cancer Research*, **11**, 109, 1951.
 - 74) Stewart, H. L., et al : Transplantable and transmissible tumors of animals. *Atlas of tumor pathology, Section XII Fascicle 40*, 261, 1959.
 - 75) Stock, C. C. : Experimental cancer chemotherapy. *Advances in cancer research*, Vol. **II**, 425, 1954.
 - 76) Sugiura, K. & Stock, C. C. : Studies in a tumor spectrum. III. The effect of phosphoramides on the growth of a variety of mouse and rat tumors. *Cancer Research*, **15**, 1955.
 - 77) Sugiura, K. : Studies in a tumor spectrum. VII. The effect of Mitomycin C on the growth of a variety of mouse, rat and hamster tumors. *Cancer Research*, **19**, 438, 1959.
 - 78) Sugiura, K. & Stock, C. C. : Studies in a tumor spectrum. *Cancer*, **5**, 382, 1952.
 - 79) Tatsuoka, S., et al : Isolation, anticancer activity and pharmacology of a new anti-biotic Chromomycin. *Gann*, **49**, Suppl., 23, 1958.
 - 80) Usubuchi, I., Studies on the intermittent application of Mitomycin C. *Gann*, **51**, Suppl., **72**, 1960.

Plate. 1



移植後1週目：脛骨近位端は骨皮質の不正なる肥厚と骨の朦朧像を示す。

Plate. 2



移植後2週目：骨皮質の肥厚と共に骨棘様形成をみる。

Plate. 3



移植後3週目：骨破壊、吸収の像が著明で、異常化骨形成の像も認める。腫瘍は軟部組織にも及び、大きい腫瘍像を認める。

Plate. 4



Tespamin 処置群 (3週目)
 対照群に比して骨破壊, 吸収の程度は少ない.

Plate. 6



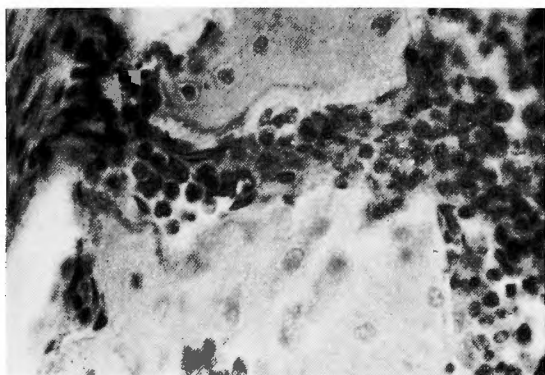
Toyomycin 処置群 (3週目)
 対照群に略類似する程度の骨破壊, 吸収を認むるも, 骨棘形成を示す.

Plate. 5



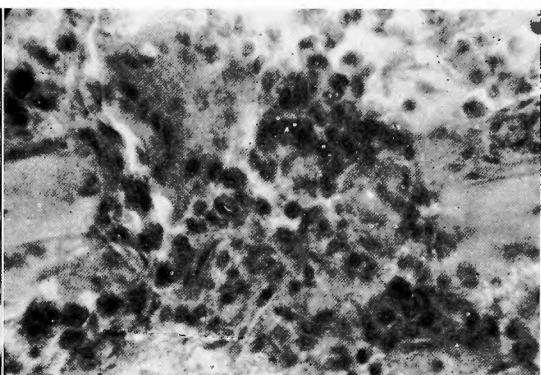
Mitomycin C処置群 (3週目) Tespamin投与群より更に骨破壊,
 吸収の程度が大であるが対照群程ではない.

Plate. 7



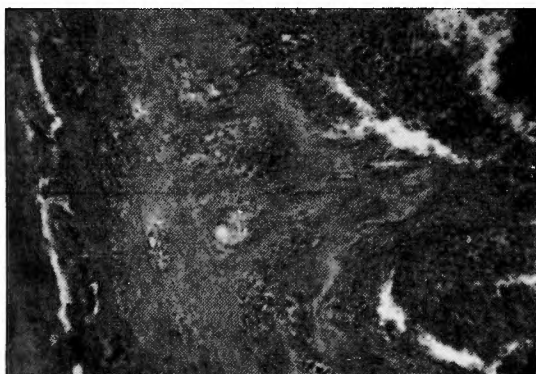
移植後1週目：骨栄養管内に入つた腫瘍細胞は骨膜下に達する。骨皮質は不正に造成する。

Plate. 8



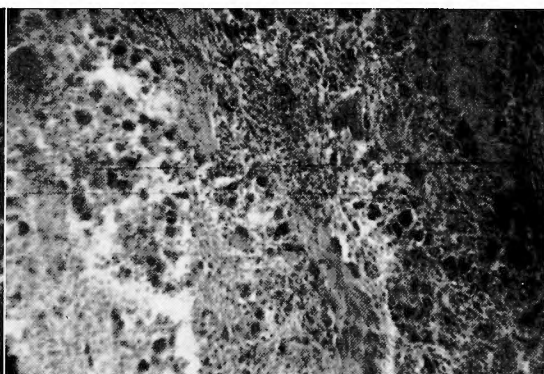
移植後2週目：或部に於いては骨皮質は腫瘍細胞により破壊される。

Plate. 9



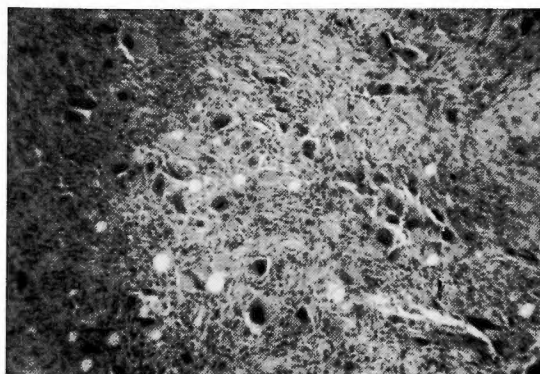
移植後2週目：骨棘様骨造成を認める。

Plate. 10



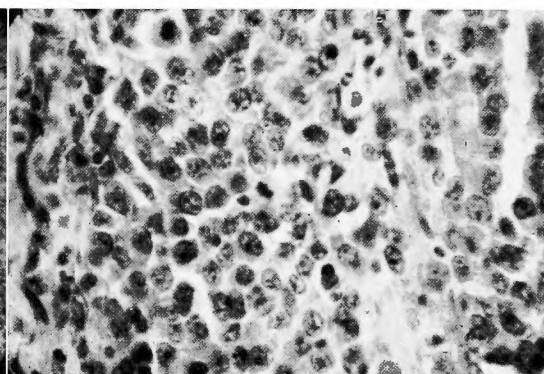
テスパミン処置群（投与開始後1週目）：腫瘍細胞の崩壊と腫瘍細胞の巨細胞化が著明である。

Plate. 11



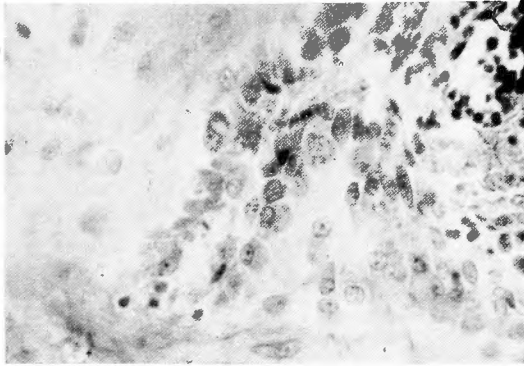
トヨマイシン処置群（投与開始後1週目）：腫瘍細胞の巨細胞化と間質組織の増殖を認める。処々腫瘍細胞の融解、消失したと思われるところを認める。

Plate. 12



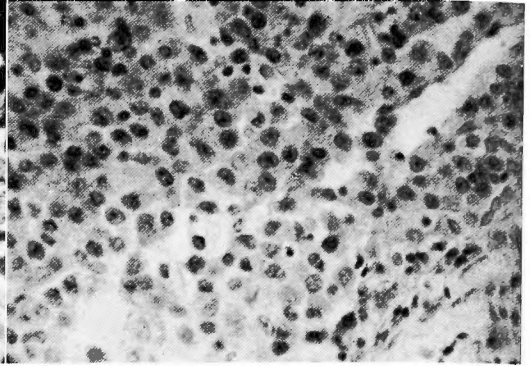
対照群（移植後3週目）：骨皮質、骨梁の破壊吸収の程度は著明で、腫瘍細胞にて充たされる。有糸分裂も認められる。

Plate. 13



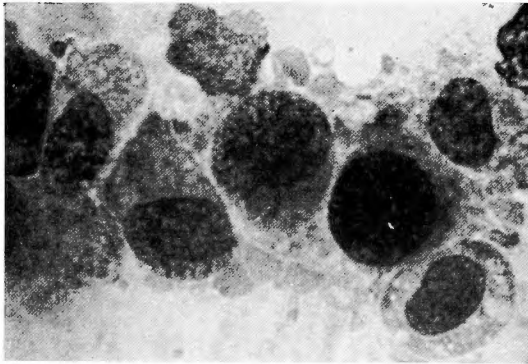
Nitromin 投与群 (第3週目): 骨皮質に接して変形した腫瘍細胞と新生骨組織中には異型性の強い骨細胞を認める。

Plate. 14



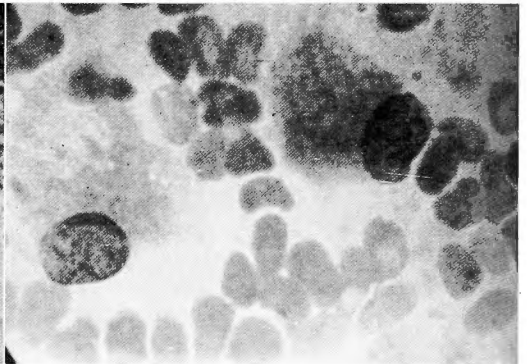
Mitomycin 投与群 (第3週目): 骨梁, 骨皮質の破壊は対照群程著明でない. 主細胞にて充満しているが, 対照群の主細胞と比較すると小型のようである。

Plate. 15



Walker carcinosarcoma の腫瘍細胞。

Plate. 16



末梢血中に出現する腫瘍細胞. 腫瘍細胞中でも核が小さい. 細胞質は融解しつつあり空胞変性を示す。

- 81) Usubuchi I., et al : The effect of Mitomycin C on the growth of a variety of rat and mouse tumors. Gann, **49**, 209, 1958.
- 82) Uchida, M. and Takagi, H. : On the anticancerous effect of p-Phenylene-di-phosphoric acid tetraethylenimid. Gann, **48**, 205, 1957.
- 83) Wakasa, K., et al : Cancer cells in the blood of lung cancer patients. Gann, **51**, Suppl., 258, 1960.